

551,668

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 10 月 21 日 (21.10.2004)

PCT

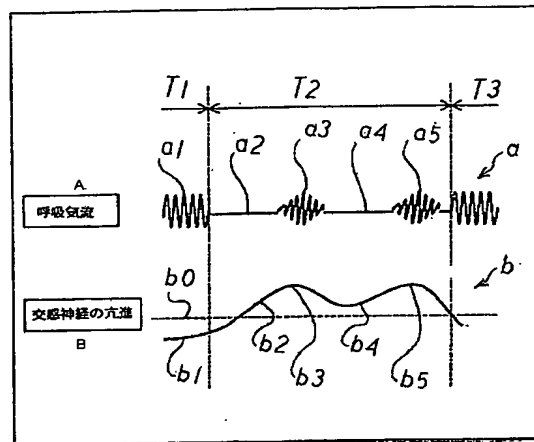
(10) 国際公開番号
WO 2004/089212 A1

- (51) 国際特許分類: A61B 5/08, 5/0468, A61M 16/10 (72) 発明者; および
(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/004712 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 妹青 和男 (IMOSE, Kazuo) [JP/JP]; 〒1000011 東京都千代田区内幸町二丁目1番1号 帝人ファーマ株式会社内 Tokyo (JP).
(22) 国際出願日: 2004 年 3 月 31 日 (31.03.2004) (74) 代理人: 三原 秀子 (MIHARA, Hideko); 〒1000011 東京都千代田区内幸町二丁目1番1号 株式会社帝人知的財産センター内 Tokyo (JP).
(25) 国際出願の言語: 日本語 (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
(26) 国際公開の言語: 日本語
(30) 優先権データ: 特願2003-098992 2003 年 4 月 2 日 (02.04.2003) JP
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 帝人ファーマ株式会社 (TEIJIN PHARMA LIMITED) [JP/JP]; 〒1000011 東京都千代田区内幸町二丁目1番1号 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: SLEEP RESPIRATORY DISORDER EXAMINATION DEVICE AND TREATMENT SYSTEM

(54) 発明の名称: 睡眠呼吸障害の検査装置および治療システム



A...RESPIRATORY AIRFLOW
B...SYMPATHETIC HYPERTONIA

(57) Abstract: An examination device for selecting patients for whom oxygen therapy is effective without depending on hospital sleep examination (PSG) in a medical institute having a large-scale facility such as a sleep laboratory and confirming the treatment effect of the oxygen therapy by means of a reliable and simple structure and for enabling medical staff to find manifestation of sleep respiratory disorder of a patient and the sympathetic hypertonia caused by the sleep respiratory disorder. Further disclosed is a treatment system having a biological information monitoring apparatus (1a) provided with a main processing unit (1a-3b) and a printer (1a-3e) both for creating a report on which a transition graph (Fig. 4a) of the respiratory airflow for detecting a sleep respiratory disorder and a transition graph (Fig. 4b) of sympathetic hypertonia are printed.

(57) 要約: スリープラボのような大規模設備を有する施設での入院睡眠検査 (PSG) に依ることなく、酸素療法が有効である患者の選択と、酸素療法実施後の治療効果確認とが確実かつ簡潔な構成で実行し、被検患者の睡眠呼吸障害の発現と、この睡眠呼吸障害によって生じられた交感神経の亢進状態とを、医療従事者が知見可能な検査装置、治療システムとして、睡眠呼吸障害の発生を知るための呼吸気流の遷移グラフ (図 4 a) と、交感神

[続葉有]

WO 2004/089212 A1



SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

睡眠呼吸障害の検査装置および治療システム

5 技術分野

本発明は、検査装置、治療システムに関し、特に、慢性心不全の合併症状である睡眠呼吸障害の平静化のために酸素富化気体を患者の呼吸用に供給する酸素療法を実行するための構成に関する。

10 背景技術

〔在宅酸素療法の概要〕

従来、呼吸器疾患の患者に対して酸素ボンベから供給する酸素療法が行われており、最近では空気中の酸素を分離濃縮して酸素富化気体を得るための呼吸用気体供給装置が開発され、それを用いた酸素療法が次第に普及するようになってきた。

15 斯かる酸素療法は患者が医療機関に入院しつつ実施される場合もあるが、患者の呼吸器疾患が慢性症状を呈し、長期に亘ってこの酸素療法を実行して症状の平静化、安定化を図る必要がある場合には、患者の自宅に上記の呼吸用気体供給装置を設置し、この呼吸用気体供給装置が供給する酸素富化された気体を
20 カニューラと呼ぶ管部材を用いて患者の鼻腔付近まで導いて、患者が吸入を行う治療方法も行われている。この種の酸素療法を「在宅酸素療法（HOT：Home Oxygen Therapy）」とも称する。

上記の在宅酸素療法は1985年に健康保険が適用されて以降、主に慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺結核後遺症を対象として処方が行なわれており、その患者数の概要はわが国においては人口10万人に対して60～65人で凡そ8万人に上る（2000年時点）。また、この在宅酸素療法が患者の生命予後を改善する
25 点についても、旧厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班などから報告がなされている。このように在宅酸素療法がCOPDに対して治療効果を奏する理由の一つと

して、上記 COPD 患者において、呼吸が十分にできない状態が長く続き、肺へ血液を送っている右心室の負担が重くなり心臓が肥大して働きが悪くなる「右心不全」の進行を防ぐのに酸素吸入が効果的である点が推察されている。

5 患者に対して上記の在宅酸素療法を導入して治療を継続するまでの過程を順に説明する。

まず呼吸疾患を患う患者が医療機関に来診して医師の診察を受ける。診察の結果、この患者は上記の在宅酸素療法が必要であることをこの医師が判断すると、医師は患者に対して、在宅酸素療法を受けるための導入と、初期の医学的指導を行う。上記の導入および指導はこの医療機関に所定日数入院して行うこと
10 ともあるし、あるいは、他の医療機関、例えば地域の中核的な基幹病院に紹介を受けてこの基幹病院に入院をすることによって行う場合もある。

上記の導入と初期の医学的指導を行った結果、患者の経過が良好である場合、担当の医師はこの患者に対して、在宅酸素療法を実行する旨の処方を記載した指示書を発行する。発行された指示書に基き、この医療機関と予め契約を締結
15 している呼吸用気体供給装置の供給業者は、この患者宅へ処方に基く呼吸用気体供給装置を搬入し、更にこの患者が処方に基く在宅酸素療法を適切に受けられるよう呼吸用気体供給装置の設置、気体の酸素濃度や流量等の諸条件の設定を行う。

上記の手順で準備が完了すると、患者は在宅で、設置された呼吸用気体供給
20 装置が供給する酸素富化気体を吸引する在宅酸素療法を継続的に受けることとなる。尚、この在宅酸素療法が健康保険の適用を受けるためには毎月 1 回、必ず外来もしくは往診により医師の診察を受けることが必要となる。

ところで、上記に説明した在宅酸素療法を適用すべき疾患として、上記した慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺結核後遺症等の他に、慢性心不全（以下、CHF：
25 Chronic Heart Failure ともいう）が提唱されている。この CHF に対して在宅酸素療法を適用しようとする理由は、主に、CHF に多く現れるチェーンストークス呼吸症状（後出、チェーンストークス呼吸ともいう）を改善して、CHF 患者の症状軽減を図ろうとする点にある。以下、慢性心不全（CHF）患者に対し酸素療法

を施す治療方法の効果について、公知の資料に基き説明を行う。

〔慢性心不全に対する酸素療法の効果〕

(1) はじめに

- 5 慢性心不全 (CHF: Chronic Heart Failure) とは、慢性の左室機能低下に起因する末梢循環障害、運動耐容能、QOL (Quality Of Life: 生活の質) および生命予後の悪化をもたらす症候群と定義される。慢性心不全の治療目標は、心機能障害の進展抑制 (急性増悪の防止) と自覚症状、運動耐容能、QOL および生命予後の改善である。
- 10 CHF に対する治療法としては、利尿剤、ACE 阻害剤 (腎臓に働いて血管を広げると同時に血圧を低下させる物質 (ブラジキニン) が欠乏しないようにする薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤)、 β -Blocker (β 受容体を遮断する交感神経遮断薬 (アドレナリン作動性遮断薬)) 等を主体とする薬物療法と食事指導や患者教育といった日常の生活管理が主体となる。
- 15 酸素療法は動脈血酸素飽和度の向上と肺血管抵抗の低減効果があるといわれており、慢性心不全の急性増悪による入院時は酸素療法が実施されている。

(2) CHF の夜間呼吸状態と予後

- 近年、CHF では、その 40% にチェーンストークス呼吸症状 (CSR: Cheyne-Stokes respiration、チェーンストークス呼吸ともいう。呼吸気流の漸増漸減とこれに
20 続く中枢型の無呼吸若しくは低呼吸が繰り返される症状。) を合併するといわれている。チェーンストークス呼吸症状を合併する患者とチェーンストークス呼吸症状の合併が見られない患者について、追跡調査を行った結果では、チェーンストークス呼吸症状の合併が無い例では 7 例中 1 例が死亡、チェーンストークス呼吸症状の合併する例では 9 例中 5 例が死亡、2 例が心移植 (心臓死) を受け
25 ており、チェーンストークス呼吸症状の合併を有する患者は、チェーンストークス呼吸症状の合併が無い場合と比較して、予後が不良であることが示されている (Increased Mortality Associated with Cheyne-Stokes Respiration in Patients with Congestive Heart Hally PJ & Zuberi-Khokhar NS : Am J

Respir Crit Care Med Vol 153, 272-276, 1996)。

(3) CHF に対する酸素療法の効果

CHF に於いてチェーンストークス呼吸症状はしばしば観察され、夜間低酸素と覚醒による睡眠障害を伴う。夜間低酸素と覚醒は肺動脈圧と交感神経活性を増大させる原因となり、運動耐容能を低下させる。

酸素療法はチェーンストークス呼吸症状の改善に効果が有り、チェーンストークス呼吸症状を合併する CHF 患者の運動耐容能を向上させることが予想される。無作為、クロスオーバー、DBT (Double Blind Test:二重盲検試験) 条件下で 22 名の CHF 患者で酸素療法と空気吸入を各々 1 週間行い、PSG (Polysomnography) 検査 (後出)、運動負荷試験、心不全症状の観察等を行い、比較した結果では、夜間酸素療法によりチェーンストークス呼吸症状を改善し、運動耐容能の指標となる最高酸素摂取量を改善した。日中の心不全症状は有意な改善は見られない (Improvement of Exercise Capacity With Treatment of Cheyne-Stokes Respiration in Patients With Congestive Heart Failure Andreas S et al : JACC Vol 27 (6), 1486-90, 1996)。

チェーンストークス呼吸症状は睡眠を障害し、日中の傾眠、認識障害を引起す。又、チェーンストークス呼吸症状は独立した予後の因子である。無作為、クロスオーバー、DBT 条件下で 11 名の CHF 患者で酸素療法と空気吸入を各々 4 週間行い、PSG 検査、交感神経活性の指標として尿中カテコールアミン検査を行い、両者を比較した結果では、夜間酸素療法によりチェーンストークス呼吸症状を改善し、尿中ノルアドレナリンの量が低下した。日中の心不全症状は有意な改善は見られない (Effect of Oxygen on Sleep Quality, Cognitive Function and Sympathetic Activity in Patients With Chronic Heart Failure and Chyene-Stokes Respiration Staniforth AD et al : Eur Heart J Vol 19, 922-928, 1998)。

在宅酸素療法を CHF 患者に導入し、導入前と導入 1 ヶ月後において労作時呼吸困難感を自覚する最少運動量を SAS (Specific Activity scale) の問診と在宅酸素療法導入前の心不全増悪による入院頻度と導入後 1 年間の入院頻度を比較

した結果では、在宅酸素療法により SAS は在宅酸素療法導入前後 1 ヶ月で 2.5 ± 0.9 から 3.3 ± 1.0 METs へ改善し、入院頻度は導入前後 1 年間で 1.2 ± 1.3 から 0.8 ± 1.2 回へと有意に減少している（慢性心不全患者に対する在宅酸素療法 (Effects of Home Oxygen Therapy on Patients With Chronic Heart Failure)

5 R. Kojima, M. Nakatani, et al: JAC Vol38, 81-86, 2001)。

上記の如く、CHF におけるチェーンストークス呼吸症状の合併率は高く、このチェーンストークス呼吸症状は夜間低酸素と覚醒による睡眠障害とを招来し、この結果、CHF 患者の運動耐容能を低下させる。一方、酸素療法はチェーンストークス呼吸症状の改善に効果があり、チェーンストークス呼吸症状を合併する

10 CHF 患者の運動耐容能を向上させる事が出来る。

更に、在宅で上記の酸素療法を行う在宅酸素療法を行うことにより、入院を行う必要なく少ない経済的、社会的負担の下で酸素療法を長期に亘って継続することが可能となり、上記したチェーンストークス呼吸症状の改善とこれに伴う CHF 患者の運動耐容能向上を、より少ない負担で、より確実に実行することが出来る。

15

発明の開示

上記したように、CHF 患者に対して酸素療法、特に在宅酸素療法を実施することが有効であることが知られている。ところが従来の技術構成においては、

20 「CHF 患者の中から酸素療法が有効である患者を選択する作業が、容易かつ確実に行なえない」ということと、「CHF 患者に対して酸素療法を実施した際の治療効果を、容易且つ確実に確認出来ない」というそれぞれ解決が困難である問題が存在した。このことを以下に説明する。

25 [従来の患者選択方法～PSG]

従来、CHF 患者の中から、酸素療法が有効である患者を選択するためには、「PSG (Polysomnography : 睡眠ポリグラフ装置)」と呼ばれる装置を用いた下記する睡眠検査(以下、この睡眠検査を「PSG」あるいは「PSG 検査」と呼ぶ)を行

い、CHF 患者におけるチェーンストークス呼吸症状の発現の有無を調べ、チェーンストークス呼吸症状を有する患者を、酸素療法を実施すべき患者として選択することが一般的であった。

上記の PSG は、呼吸気流、いびき音、動脈血酸素飽和度 (SpO₂) といった基礎的な項目に加え、脳波や筋電図、眼球の動きなどより詳細な生体情報を測定することで、睡眠の深さ（睡眠段階）、睡眠の分断化や覚醒反応の有無、睡眠構築、睡眠効率などを呼吸状態の詳細とあわせて定量的に算出するための検査である。

PSG を行うためには、患者は多くの場合 2 泊 3 日（一泊目が PSG 実施、二泊目が治療における処方決定）の日程で医療機関や、スリープラボと呼ばれる専用の検査施設に入院を行い、睡眠ポリグラフィー測定記録装置と呼ばれる検査器具に付属する各種センサを患者の各体位部に装着し就寝する。そして睡眠中は上記の各センサからの出力信号が所定の記録媒体（パーソナルコンピュータのハードディスクや、メモリーカード等）に連続的に記録される。

記録後のデータは、医療従事者が直接検査データを解析するマニュアル解析、もしくは睡眠ポリグラフィー自動解析装置と呼ばれる専用の装置を用いて解析が行なわれる。上記の自動解析の場合、複数の項目についての評価をまとめたレポートが自動的に作成される。上記した複数の評価項目とは、例えば表 1 に記載する各項目である。

表 1 PSG の測定及び項目の例

測定内容	評価内容
脳波	睡眠の型と深さ、覚醒
眼球運動	R E M睡眠の有無
頤筋筋電図	R E M睡眠の有無
呼吸（サーミスタ）	口・鼻の気流の有無
換気運動	胸部・腹部換気運動の検知
心電図	不整脈や心拍数変化
動脈血酸素飽和度	低酸素血症の把握
体位	仰臥位で無呼吸の発生頻度が高くなることが多い
下肢筋電図	むずむず足症候群の有無

医療従事者は、PSG を行って得られた上記のレポートの記載内容に基き、例え

ば次のような観点からチェーンストークス呼吸症状の発現を知ることが出来る。
すなわち Stage1～2（浅い睡眠）の時に、呼吸気流及び呼吸努力の漸増漸減が
繰り返し現れれば、チェーンストークス呼吸症状の発現が疑われる等である。

5 以上のように、PSG を用いれば、医療従事者は睡眠時の被検患者にチェーン
ストークス呼吸症状の発現が有ったかどうかを知ることが出来、この知得の結果
に基いてチェーンストークス呼吸症状が見られた患者に対し必要に応じて酸素
療法の実行を指示することが可能である。

10 ところが上記した PSG を用いてチェーンストークス呼吸症状の有無を調べる
患者選択の方法では、大規模の検査設備を用いて、患者が入院をしつつ実行す
る検査方法であるので、医療機関等の検査実施側では運営と検査の実施が大規
模な事業となり容易に実行できず、また患者側では入院が大きな負担となり、
これまた容易に実行することが出来なかった。

15 すなわち PSG を用いた睡眠検査は、多数のセンサを患者の各体位部分に装着
して検査を行う必要があるため、センサの装着作業、及びその確認作業、更に
は記録途中の専門の検査技師による確認作業が必要となるとともに、上記した
多数の項目についての記録が行えるよう大型の測定設備が必要となるので、こ
れらの設備と上記した専門の検査技師とを擁する医療機関等へ入院することが
必須である。

20 従って、検査を行う際に入院が必須となることは患者の負担増を招き、患者
が検査の受診をためらう恐れもあり、検査の受診機会、及び治療の機会を狭め
るものであった。

25 更に、PSG の実行運営を行うためには、多数の測定項目を記録できるように構
成した睡眠ポリグラフィー測定記録装置や、それら多数の測定項目について解
析を行うための睡眠ポリグラフィー自動解析装置を含めた諸設備と、患者が入
院するための諸設備を設ける必要があるとともに、各種センサの患者への装着
等を行う検査技師を配置する必要がある、これら検査のための設備設置と検査
の運営とは検査実施者にとり大きな負担となるものであった。

そのために、上記したように検査を受けることが患者にとって大きな負担と

なり多数の利用患者を見込めないこととあわせて、PSG の検査実施及び運営は多大な困難が伴った。

事実、公衆からアクセス可能なようにインターネット上に設けられたホームページであるく <http://nsleep.com/hp/sleep/sl-test/sl-psg.htm> > (医療法人 HSR 名嘉村クリニック名義) の記載においては、PSG 検査の説明とともに、

「検査は夜の 9 時ごろから朝の 6 時ごろまで約 8 時間行なわれます(準備は一番早い方で午後 8 時半から始めます)。現在は検査室が 8 つあり、月・火・水・木・金曜日の週 5 日、1 日 8 人が検査を受けています。この間検査担当者が常時モニタにて観察をします。この検査は検査をする側の時間や労力の負担が大きいので全国でも限られた施設でしか実施されていません。検査にも解析にも時間がかかり、結果の報告には約 2 週間くらいかかります。」と記されている。

上記のように PSG を行い得る医療機関やスリープラボなどの施設における PSG の検査実施と運営には多大な困難が伴い、その結果、患者が利用可能な施設は数が限られており、更に、近年注目されつつある閉塞型の睡眠時無呼吸症候群の発現確認にも用いられる検査であることから、多数の患者が検査受診を予約して待機しているのが現状である。

そのために、医療従事者がある CHF 患者に対して PSG 検査の実施を意図したとしても、実際に検査が実施できるのは予約待ちの後日となり、迅速な検査と治療とが実施できない恐れがあった。更に、PSG 検査が実施できる施設数が限られ、例えばひとつの県での施設数が 1 ~ 2 施設に限られる場合もあることから、これらの施設から遠方に居住する患者が検査を受けることが困難な場合も考えられる。

上記した状況から、PSG という大規模な検査方法に代えて、検査項目を絞った、より小規模な検査、例えば睡眠中の患者の呼吸気流の漸増漸減を観察してチェーンストークス呼吸の有無を判断し、酸素療法の実施判断を行おうとする検査方法は容易に想定される。ところが、このように検査項目を呼吸気流等に絞り込んだ簡易的な検査では、確実にチェーンストークス呼吸症状の有無を判別し、酸素療法の実施必要性を判断することが困難であった。これは、呼吸気流だけ

に着目した場合にチェーンストークス呼吸症状の有無を判別する境界領域が明確ではない等の理由からである。

〔 従来の酸素療法の治療効果確認方法 〕

- 5 また、上記した患者を見つけるための検査方法の他に、CHF 患者に対して酸素療法を実施した場合の治療効果の確認を容易且つ確実に実施する事が、従来は困難であった。

すなわち患者の状態を観察して、酸素療法の期待される治療効果を確認するためには、上記した PSG や尿中カテコールアミン検査を医療機関等に入院して
10 夜間睡眠時に行わねばならず、先に説明したように患者、及び医療機関側に多大な負担を強いるものであり、更に上記したような患者の呼吸気流だけに着目するような簡易的な検査では確実な確認が行えない点も、上記と同様であった。

このように、CHF 患者中から酸素療法が有効な患者を選択する作業、及びこの選択された患者に対して実施した酸素療法の治療効果を確認する作業を、チェ
15 ーンストークス呼吸症状を確認するための PSG を実施するのではなく、入院を伴うことなく自宅で簡潔な設備を用いて実行することが従来は極めて困難であった。尚、上記した問題点は、前記文献のいずれにおいても解決方法が示されていないことはいうまでもない。

本発明は、上記の状況に鑑みなされたものであって、例えば CHF（慢性心不全）
20 患者中から酸素療法が有効な患者を確実に選択し、この選択した患者に実施した酸素療法の治療効果を確実に確認し、且つ、これらの作業を入院を行わずに自宅で簡潔な設備を用いて実行するための検査装置、治療システムを提供することを目的とする。

上記の課題を解決するために、本発明は、下記する 1)乃至 13)に記載の各構成を有する検査装置、治療システム、選択方法および治療方法を提供する。
25

- 1) 睡眠呼吸障害を有する患者の中から酸素療法が有効な患者を選択するために用いる検査装置であって、睡眠時の被検患者の、(A) 呼吸気流の遷移、及び(B) 交感神経の亢進状態の遷移を、共に表示又は印字する出力部を有する

検査装置。

- 2) 被検患者の心電図を測定する手段を備え、測定された心電図波形を基に心拍数変動解析手法により交感神経の亢進状態を解析する解析手段を備えることを特徴とする上記 1) 記載の検査装置。
- 5 3) 被検患者の呼吸気流の有無及び又は強弱を検知するセンサを備え、無呼吸、呼吸状態を繰り返すチェンストークス呼吸症状における呼吸状態の遷移と、交感神経の異常亢進の遷移の同期を解析する解析手段を備えることを特徴とする上記 2) 記載の検査装置。
- 10 4) (1) 睡眠呼吸障害を有する患者の中から酸素療法が有効な患者を選択するため、及び／又は、前記酸素療法の治療効果を確認するために用いる検査装置と、(2) 前記酸素療法を実施するための呼吸用酸素富化気体の供給装置と、を有する治療システムであって、睡眠時の被検患者の、呼吸気流の遷移及び交感神経の亢進状態の遷移を、共に表示又は印字する出力部を前記検査装置に配設した治療システム。
- 15 5) 前記呼吸用酸素富化気体の供給装置は、前記呼吸用酸素富化気体の流量が前記検査装置の出力部が表示又は印字した結果に基づいて処方された量となるよう、所定の範囲内で調整可能に構成したことを特徴とする、上記 4) に記載の治療システム。
- 20 6) 睡眠呼吸障害を有する患者の中から酸素療法が有効な患者を選択する方法であり、患者の呼吸気流及び交感神経の亢進状態を測定するステップを備え、測定された交感神経の状態が亢進状態であること、呼吸気流の遷移に併せて交感神経亢進状態の遷移があることを兼ね備えた患者を選択することを特徴とする酸素療法が有効な患者を選択する方法。
- 25 7) 該患者の呼吸気流を測定するステップが、無呼吸波形と呼吸波形が繰り返すチェンストークス呼吸症状を検知することを特徴とする上記 6) 記載の酸素療法が有効な患者を選択する方法。
- 8) 該患者のチェンストークス呼吸症状における呼吸波形の発生に併せて交感神経亢進の発生があることを特徴とする上記 7) 記載の酸素療法が有効な

患者を選択する方法。

- 5 9) 該交感神経の亢進状態を測定するステップが、患者の心電図波形の測定を備え、測定された心電図波形を基に心拍数変動解析手法により交感神経の亢進状態を解析することを特徴とする上記 6)乃至 8)の何れかに記載の酸素療法
- 10 10) 睡眠呼吸障害を有する患者の中から酸素療法が有効な患者を選択する方法であり、患者の動脈血酸素飽和度を測定するステップ、患者の呼吸気流及び交感神経の亢進状態を測定するステップを備え、動脈血酸素飽和度が所定閾値以下であり且つ交感神経亢進状態であること、呼吸気流の遷移に併せて交感神経亢進状態の遷移があることを兼ね備えた患者を選択することを特徴とする酸素療法が有効な患者を選択する方法。
- 15 11) 睡眠呼吸障害を有する患者の呼吸気流及び交感神経の亢進状態を測定するステップを備え、交感神経の状態が亢進状態であること、呼吸気流の遷移に併せて交感神経亢進状態の遷移があることを兼ね備えた患者を選択し、かかる患者に対して酸素を投与することを特徴とする睡眠呼吸障害治療方法。
- 20 12) 該患者の呼吸気流が、無呼吸波形と呼吸波形が繰り返すチェーンストークス呼吸症状を呈し、チェーンストークス呼吸症状における呼吸波形の発生に併せて交感神経亢進の発生を認める患者に対して酸素を投与することを特徴とする上記 11)記載の睡眠障害治療方法。
- 25 13) 睡眠呼吸障害を有する患者の動脈血酸素飽和度を測定するステップ、該患者の呼吸気流及び交感神経の亢進状態を測定するステップを備え、動脈血酸素飽和度が所定閾値以下であり且つ交感神経亢進状態であること、呼吸気流の遷移に併せて交感神経亢進状態の遷移があることを兼ね備えた患者を選択し、かかる患者に対して酸素を投与することを特徴とする睡眠呼吸障害治療方法。

図面の簡単な説明

図 1 は、本発明の実施の形態に係る好ましい実施例である治療システムが有する生体情報モニタ装置の構成図である。

図 2 は、本実施例の治療システムが有する酸素富化空気供給装置の概略のフロー図である。

5 図 3 は、本実施例の治療システムを用いて治療を行う手順を示すフローチャートである。

図 4 は、図 1 の生体情報モニタ装置を用いて得られた測定及び解析結果の模式図である。

10 発明を実施するための最良の形態

以下、図 1 乃至図 4 に従い、本発明の実施形態に係る好ましい実施例である、CHF（慢性心不全）患者のための治療システム（以下、単に「治療システム」ともいう）の説明を行う。

15 [本実施例構成の実現に寄与した着眼点]

本発明人は、CHF 患者に対する酸素療法の適用にかかわる従来技術構成を詳細に検討した結果、先に説明したような従来技術の問題点を把握すると共に、CHF 患者に対する酸素療法の適用症例を多数検討することによって、下記する知見を得た。

20 すなわち、（１）CHF 患者には、明確なチェーンストークス呼吸症状以外にも種々の睡眠呼吸障害が認められる場合があること、（２）チェーンストークス呼吸症状を含むこれらの睡眠呼吸障害が認められる場合に、この睡眠呼吸障害が原因と思われる交感神経の亢進が認められる場合があること、及び（３）この交感神経の亢進が認められる患者に対する酸素療法の実施は有効であり、従っ
25 て睡眠呼吸障害と交感神経亢進とが認められる患者を、酸素療法の実施対象患者として選択する方法は有効であること、という諸点である。

以下に説明を行う本実施例の治療システムは、特に上記の各知見に着眼することによりその構成に到達したものであり、その効果を具体的な構成の説明の

中で明らかにしていくこととする。

〔治療システムの構成の概要〕

以下に説明を行う本実施例の、チェーンストークス呼吸症状を有する患者のための治療システムは、その主要な構成として、図1に図示する生体情報
5 モニタ装置1aと、図2に図示する呼吸用気体供給装置2aとを有している。

そして、酸素療法が有効である可能性のある患者、例えばCHF患者に対して上記の生体情報モニタ装置1aを用いた下記する手順に従う検査を行なって睡眠呼吸障害の有無と、この睡眠呼吸障害により患者に生起された交感神経の亢進
10 とを調べ、睡眠呼吸障害及び交感神経亢進を見た患者に対しては医療従事者の処方指示に基いて上記した呼吸用気体供給装置2aを用いた酸素療法を実施することにより、酸素療法を実施すべき患者を確実且つ容易に選択して治療実施することが可能となるとともに、この酸素療法の治療効果も容易且つ確実に確認することが出来る。

15 尚、上記の生体情報モニタ装置1aは、本実施例の治療システム1a, 2a以外の構成のために単独又は他の構成と組み合わせて用いることにより、酸素療法が有効である患者の選択に用いてもよいし、更に、上記した酸素療法の治療効果確認との双方の、あるいはいずれか単独の目的で用いてもよい。

更に又、上記した呼吸用気体供給装置2aに代えて他の酸素富化気体供給手段、
20 例えば液体酸素を用いた気体酸素の供給手段、圧縮気体酸素を収納する酸素ボンベ等を用いて、チェーンストークス呼吸症状を有する患者のための治療システムを構成することも無論可能である。

以下、本実施例の治療システム1a, 2aの構成につき、より詳細に説明を行う。

25 〔生体情報モニタシステムの構成〕

図1の構成図に示す如く生体情報モニタ装置1aは、その構成は大きく、生体情報モニタ1a-2と、生体情報解析装置1a-3とに分かれる。

更に、生体情報モニタ1a-2は、その本体1a-2a内部に配設されたアンプ部

1a-2b、書き込み部 1a-2c、本体 1a-2a 内部に着脱可能に配設された IC カード 1a-2e、本体 1a-2a の外部であって、リード線を介してアンプ部 1a-2b に接続する電極部 1a-2d、及び呼吸気流センサ 1a-2f を有している。

尚、上記した以外のセンサを有するよう構成してもよい。

5 上記の本体 1a-2a は軽量小型に構成された筐体構造であって、ベルト等を用いて患者の腰部等に容易に装着することが出来、この結果、患者は生体情報モニタ 1a-2 を装着した状態で、例えば医療機関から自宅へ移動することが容易であるし、睡眠中の患者に装着したまま下記する各測定を患者の負担無く実行することが容易である。

10 またアンプ部 1a-2b は、このアンプ部 1a-2b にリード線を介して接続する上記した各センサ手段に電力を供給し、各センサ手段からセンサ信号を受信して所定の増幅、及び A/D 変換を実行して、変換済み信号を書き込み部 1a-2c に出力する機能を有する。

15 書き込み部 1a-2c は、アンプ部 1a-2b から入力したデジタル信号を IC カード 1a-2e に記録する機能を有する。

IC カード 1a-2e はデジタル信号を書き込み／読み出し可能とした記録媒体であって、本体 1a-2a に対して着脱可能に構成したことにより、患者のデータを測定して書き込みがなされた後の IC カード 1a-2e を上記の生体情報モニタ本体 1a-2a から取り外し、後に述べる生体情報解析装置 1a-3 に装着して、測定した
20 データの解析が実行可能である。

また、電極部 1a-2d は、この電極部 1a-2d が有する各電極を患者の所定部位の皮膚面に貼り付けて、この患者の心電図波形を取得するためのセンサである。

25 また、呼吸気流センサ 1a-2f は、患者の鼻腔付近に貼り付けて、呼吸気流の温度とその他の外気の温度とを測定検知することにより、この患者の呼吸による気流の有無、強弱を測定するためのセンサである。

次に、生体情報モニタ装置 1a を構成するもう一方の大きな構成単位である、生体情報解析装置 1a-3 の説明を行う。生体情報解析装置 1a-3 は、同じく図 1 の構成図に示すように、上述の IC カード 1a-2e が着脱可能なように構成したり

ーダ 1a-3a、このリーダ 1a-3a に接続する主処理装置 1a-3b、この主処理装置 1a-3b に接続するモニタ 1a-3c、同じく主処理装置 1a-3b に接続するエディタ 1a-3d、同じく主処理装置 1a-3b に接続するプリンタ 1a-3e を有している。

上記のリーダ 1a-3a は、装着した IC カード 1a-2e からそこに記録されてある
5 データを読み出して、主処理装置 1a-3b へ出力する機能を有する。尚、本実施
例の生体情報モニタ装置 1a においては、患者から測定したデータを記録するた
めの媒体として IC カード 1a-2e を用いる点は既に説明した通りであるが、その
他の構成として、IC カード 1a-2e 以外の媒体、例えばフラッシュメモリ、光磁
気ディスク、光ディスク、磁気テープ、磁気ディスク等を用いるよう構成
10 することも無論可能である。

再び構成の説明に戻ると、主処理装置 1a-3b は、リーダ 1a-3a から入力した
この患者の様々な生体情報を用いて、所定の処理手順に従い処理を実行し、処
理結果を表示、記録、送信等するために制御及び出力を行う機能を有する。尚、
処理手順の実際は、後記する。

15 上記の主処理装置 1a-3b は、具体的には汎用のパーソナルコンピュータに専
用のプログラムがインストールされた構成を用いている。勿論、専用のハード
ウェア構成として実現することもまた可能である。

エディタ 1a-3d は、リーダ 1a-3a から主処理装置 1a-3b へ入力した生体情報
の編集に用いるための構成であって、例えば、24 時間の如く長時間に亘って測
20 定した生体情報を所定の医療従事者が目視で確認し、情報処理を行うべき区間
を選択すること、などが可能である。この目的のために、エディタ 1a-3d は、
パッドやキーボード等の入力手段、選択手段を備えている。

またモニタ 1a-3c は、上記した各種センサー手段により測定された患者の生
体情報が主処理装置 1a-3b に取り込まれて処理された測定値、あるいは別途示
25 すような解析を経て得られた解析結果を表示して、医療従事者等に示すための
表示画面を備えた装置であって、CRTディスプレイ、あるいは液晶ディスプ
レイ等で実現される。

またプリンタ 1a-3e は、上記したモニタ 1a-3c が表示可能である情報や、こ

これらの測定結果や解析結果をまとめたレポートを、主処理装置 1a-3b からの入力に応じて印字媒体である紙媒体に印字する機能を有する。

〔呼吸気体供給装置の構成〕

- 5 次に、図 2 に従い呼吸気体供給装置 2a の構成について説明を行う。

本実施例の治療システム 1a, 2a が有する呼吸気体供給装置 2a は、下記する構成を有することにより予め定めた範囲内で流量を任意に設定して酸素富化空気の供給を実行出来るので、上記した生体情報モニタ装置 1a を用いて患者の各生体情報を観察した結果に基づいて医療従事者が作成した酸素療法処方指示書に則った流量の設定にて酸素療法を実行することが出来る。

- 10 上記の呼吸気体供給装置 2a として圧力変動吸着型酸素濃縮器の概略フローチャートを図 2 に示す。酸素よりも窒素を吸着しやすいモレキュラーシーブ 5A 等の吸着剤が充填された吸着筒 1 が、コンプレッサ 4 が流路切換弁 5 を介して導管によって該吸着筒 1 に連結されており、酸素富化空気を一時的に貯留する
- 15 サージタンク 9 が自動開閉弁 12 を介して導管 13 によって吸着筒 1 に連結されている。また流路切換弁 5 には吸気マフラー等を備えた吸気用導管と排気マフラー等を備えた排気用導管が設けられている。なお、コンプレッサ 4 からサージタンク 9 までが本実施例においては酸素富化空気の発生手段を構成している。

- さらに、サージタンク 9 には、減圧弁 19 等を備えた酸素富化空気流路用導管
- 20 14 が取付けられており、この導管 14 に流量制御手段としてオリフィス型流量設定器 2 が設けられ、導管 23 によって鼻カニューラあるいは口マスクのような酸素富化空気供給手段（図示せず）が連結されている。

- また、供給量設定手段 3 として、例えば酸素濃度選択ツマミが設けられ、該ツマミは発生手段の切換弁 5 と連動して吸脱着サイクルタイムを変更し、吸着
- 25 筒 1 からの酸素富化空気の酸素濃度を増減させる。圧力検出手段 21 がオリフィス型流量設定器 2 の上流側の圧力を検知し、その圧力の異常が生じた場合に警報を発生する手段（図示せず）に情報を伝達するものである。また、導管 14 には、さらに自動開閉弁 18、除菌フィルタ 20、加湿器 7 等が具備されて、導管 23

により、鼻カニューラあるいは口マスク（酸素富化空気供給手段）に連結していることが実用上好ましい。

上記供給量設定手段 3 は、表示としては流量設定器であることもできるが、本発明においては、該設定により切換弁 5 の吸脱着サイクルタイムが変化し、結果的には酸素濃度が設定されるものである。

図 2 の酸素富化空気供給装置 2a の運転態様としては、電磁弁 12, 18 を開いた状態で、図 2 の如く弁 5 を介してコンプレッサ 4 により、加圧空気を吸着筒 1 に導入して窒素を吸着させ、得られた酸素富化空気が導管 13 を介してサージタンク 9 に貯留される。

10 サージタンク 9 に貯留された酸素富化空気は、減圧弁 19、除菌フィルタ 20 を通過した後、オリフィス型流量設定器 2 により所定の流量に調整されて、加湿器 7 により加湿され、導管 23 に連結された鼻カニューラ等を経て呼吸器疾患の患者等に供給される。

15 酸素富化空気の発生手段においては、上記供給量設定手段 3 としての酸素濃度選択ツマミ等によって設定された酸素濃度に従い、所定時間吸着を続けた後、弁 12 を閉じて、弁 5 を切り換えることによってコンプレッサ 4 を真空ポンプとして使用して、吸着筒 1 内の圧力を減圧して、脱着を行う。所定の時間脱着を行った後、弁 5 を切り換えて加圧空気を吸着筒 1 に導入せしめ、さらには弁 12 を開いてサージタンク 9 から酸素富化空気を逆流させることによって、吸着筒 1
20 を再加圧したうえで、引続き加圧空気を吸着筒 1 に導入しながら吸着工程を実施する。

25 このような吸着、脱着の工程を繰り返して酸素富化空気を得られ、供給量設定手段 3 において設定された酸素濃度に変化がない場合には、酸素濃縮器の吸脱着サイクルタイムは所定の比率及び時間長さによって、運転され、酸素富化空気が得られる。

供給量設定手段 3 における設定酸素濃度の増減に伴い、基本的には酸素富化空気発生手段における上記の運転条件、すなわち酸素濃縮器の吸脱着サイクルタイムが、その吸着サイクルタイムと脱着サイクルタイムとの比率はほとんど

変化しないでそれらの時間長さが変化し、または吸着サイクルタイムと脱着サイクルタイムとの比率が変化することにより、設定酸素濃度の変化に連動する。このようにして、サージタンク 9 内に所望の酸素濃度の酸素富化空気が貯留されることとなる。

- 5 サージタンク 9 内に貯留された酸素富化空気は、導管 14 を通ってその流量は流量制御手段 2 によって調整されて、鼻カニューラ等の酸素富化空気供給手段 4 から患者に供給される。流量制御手段 2 により、利用者に好ましい流量が設定されると、それ以後、供給量の変化があってもほとんどこの制御手段はさわらないことができる。
- 10 サイクルタイムの調整により、更に必要なら流路 14 内に設けられた放出制御弁における放出量の調整により、流量制御手段 2 に供給される酸素富化空気の流量は略一定に保持される。

- すなわち、本実施例の呼吸気体供給装置 2a によれば、供給量設定手段 3 の酸素濃度調整ツマミを用いることにより、予め決められた範囲内で酸素濃度を調整することが出来るし、流量制御手段 2 を用いることにより、同じく予め決められた範囲内で酸素富化空気の供給量（流量）を調節することが出来、これら
- 15 酸素濃度と流量の双方、あるいはいずれか一方を予め定めた範囲内で所望の値に設定して運転することが可能である。

- 流量のみが所定範囲内で変更設定可能であり、酸素濃度が固定されている構成の呼吸気体供給装置の場合は、呼吸気体供給装置の提供者が、異なる酸素濃度を実現する複数種類の装置を予め用意しておき、処方に適合する仕様の装置をこの患者の自宅に設置して酸素療法に用いることとなる。
- 20 流量のみが所定範囲内で変更設定可能であり、酸素濃度が固定されている構成の呼吸気体供給装置の場合は、呼吸気体供給装置の提供者が、異なる酸素濃度を実現する複数種類の装置を予め用意しておき、処方に適合する仕様の装置をこの患者の自宅に設置して酸素療法に用いることとなる。

- なお、呼吸用気体供給装置の構成は上記に説明した態様に限られるものではなく、公知の技術的構成を用いて上記とは異なる構成として治療システムを実現しても良い。
- 25 現しても良い。

[治療システムを用いた治療手順の概要]

次に、上記に説明を行った構成を有する治療システム 1a, 2a を用いて酸素療

法が有効である患者を選択し、この患者に対する治療を行う手順を順次説明する。

治療を行う手順は、図3のフローチャート中の(A)に示すように、まずCHF患者その他の患者群から事前に検査対象候補患者を予備選択するための動脈血酸素飽和度を用いたスクリーニングの実行(ステップS1)、それに続く上記した生体情報モニタ装置1aを用いた呼吸気流と交感神経亢進の観察(ステップS2)、その結果に基づいて医療従事者が酸素療法の実施可否を判断するステップ(ステップS3)、実施が判断されると呼吸用気体供給装置2aを用いた酸素療法の実施(ステップS4)が順次実行される。

そして所定の治療期間が終了すると生体情報モニタ装置1aを用いて酸素療法の治療効果を確認する検査を行う(ステップS5)。治療効果が確認出来れば一連の治療手順を終了し、確認できないかあるいは不十分である場合には、同じ治療を繰り返すかあるいは効果が不十分である原因を特定してその原因を回避するよう条件設定を変えるなどして再び酸素療法の実施を行う。

なお、上記の手順は必要に応じて改変が可能であり、例えば同じ図3の(B)に示すように、動脈血酸素飽和度を用いた患者のスクリーニングを行わず、その他の各ステップを実行することも可能である。

以下の説明では、図3の(A)に示した手順に従い、各ステップを説明することとする。

[動脈血酸素飽和度を用いた患者のスクリーニング(ステップS1)]

CHFでは、その凡そ40%にチェーンストークス呼吸症状を合併するといわれている点は、先に説明した通りである。

そして、このチェーンストークス呼吸症状における無呼吸若しくは低呼吸の状態においては患者の動脈血酸素飽和度が正常値よりも低下する点が知られている。また、CHFの合併症状である、チェーンストークス呼吸症状以外の睡眠呼吸障害においても同様に動脈血酸素飽和度の低下が認められる。

そこで患者の動脈血酸素飽和度を一定の測定期間、例えば24時間に亘って連続

的に測定し、もしも測定期間中にこの動脈血酸素飽和度の低下が認められれば、チェーンストークス呼吸症状を含む睡眠呼吸障害が疑われる患者として、患者のスクリーニングを行う方法が有効である。

ここで動脈血酸素飽和度を測定するための構成としては、例えば、本出願人が既に市販を行っている「酸素飽和度モニタ」（商品名：PULSOX®-M24、医療用具製造承認番号 20900BZZ00154000）を用いることも考えられる（図示しない）。

上記のPULSOX®-M24は、24時間のメモリーを内蔵しているパルスオキシメータであって、腕時計型で軽量、コンパクトなため、患者の日常の睡眠状態を崩すことなく睡眠中のデータ測定が可能である。24時間分のデータを蓄積できるので、2～3晩分の記録が可能である。また、専用のDS-Mという解析ソフトを用いることで、ODI（SpO₂低下回数／時間）、最低SpO₂値、低酸素状態に陥っている時間の合計などを算出できる。

上記の動脈血酸素飽和度を測定する対象の患者、即ち酸素療法の実施可否判断を行う対象の患者を選択するための患者母集団としては、慢性心不全患者、慢性心不全が疑われる患者、あるいは慢性心不全患者の中でチェーンストークス呼吸症状合併が疑われる患者などが考えられるし、あるいは集団検診等で無作為の対象患者に対して実施することも考えられる。

なお、動脈血酸素飽和度の低下はチェーンストークス呼吸症状を含んだ睡眠呼吸障害以外の症状においても見られるのであるので、上記した動脈血酸素飽和度の測定ステップは、あくまでも睡眠呼吸障害に関して疑わしい患者をスクリーニングするに過ぎない点はいうまでもない。

〔呼吸気流と交感神経亢進の検査（ステップS2）〕

次に、患者が睡眠時の呼吸気流から分かる睡眠呼吸障害と、交感神経亢進の発現を確認する検査を実行するために、まず患者が医療機関の外来に来院し、この医療機関にて先に説明した生体情報モニタ1a-2がこの患者に一体に装着される。

装着に際しては、例えば電極が正しく患者の部位に装着されているなどの点を専門の技師が確認することが望ましい。確認が終了すると患者は生体情報モニタ 1a-2 を装着したまま帰宅し、患者の睡眠時間を含めた生体情報の収集が例えば 24 時間に亘って行なわれる。

- 5 測定が終了すると、患者は生体情報モニタ 1a-2 を装着したまま医療機関を再び訪れ、生体情報モニタ 1a-2 の取り外しと測定データを記録してある IC カード 1a-2e の回収が行われる。

- 10 なお、生体情報モニタ 1a-2 と IC カード 1a-2e の回収は、上記の方法とは異なる方法にて行なわれても良い。例えば測定後に医療従事者（臨床検査技師等）が患者宅を訪れて、センサ類の装着状況を確認しつつ生体情報モニタ 1a-2 の患者からの取り外しと IC カード 1a-2e の回収を行うことも可能である。

- 15 また、生体情報モニタ 1a-2 を装着した患者が自宅に帰って測定を行うのではなく、この医療機関に入院して睡眠時の測定を行うようにしてもよく、この場合、生体情報モニタ 1a-2 の構成が先に説明した PSG 用の設備よりもはるかに簡潔で低コストであり、また常時専門の技師による測定の監視も行う必要が無いことから、PSG を実施することと比較して医療機関の負担は大きく軽減される。

- 20 回収された IC カード 1a-2e に記録されているデータの解析は、この医療機関において先に説明した生体情報解析装置 1a-3 を用いて行なってもよいが、効率的に解析を行うために多くの場合、この医療機関から同じく生体情報解析装置 1a-3 を有する専門の解析センターへ送られて専門の技師による解析が行なわれる。

- 25 解析に際しては、技師はエディタ 1a-3d を用いて全測定区間のデータ中から診断に有用と思われる特徴を有する測定区間を選択し、選択した測定区間に含まれる呼吸レベルの測定値と、この区間内で測定された心電図波形について主処理装置 1a-3b が心拍数変動解析の手法（後出）を用いてこの患者の交感神経の亢進を解析した結果を含んだレポートを作成する。レポートの具体的な記載内容は後記する。

完成したレポートは、モニタ 1a-3c に表示して確認することも可能であるし、

プリンタ 1a-3e を用いて印刷媒体である紙媒体に印字してもよい。あるいはレポートを電子データとして医療機関へ送信、又は記録媒体に記録して医療機関へ送付がなされるなど、医療機関の医療従事者が観察可能な態様にて、上記のレポートが出力される。

- 5 紙媒体に印字されたレポートは、先に医療機関から送付された IC カード 1a-2e とともに医療機関へ送付され、医師等医療従事者の診断に用いられる。なお、上記以外の測定結果を含むようにするなどレポートの内容の改変は可能である。

[心拍数変動解析の手法を用いた自律神経の変調解析]

- 10 ここで、上記した、心拍数変動解析の手法を用いて患者の交感神経の亢進を解析する手法について説明する。

本実施例の治療システム 1a, 2a が備える主処理装置 1a-3b は、患者から採取した心電図波形を用いて心拍数変動解析を行い、この解析結果から患者の交感神経亢進の状態の遷移をグラフとして生成する。

- 15 上記の心拍数変動解析は、公知技術としてレポートされている構成を利用することにより容易に実行することが可能である。例えば、「心拍数変動分析に反応する移植可能な医療器具」の構成についての記載のある特表 2001-505441 号公報第 7 頁第 4 行～第 16 行には、「一つの実施例では、患者が正常もしくは健康な心拍数変動を示す間にホルター・モニタで R-R 区間を記録する。それから、平均及び標準偏差に基づくアルゴリズムが固定記憶装置に記憶されている
- 20 単一ユーザー値を計算する。このユーザー値は、正常な心拍数変動条件下における患者のストレス状態を表す。その後、患者は、個別の心拍期間における R-R 区間、例えば 100 心拍をモニタする検知器を手首につける。この心拍期間が終了すると、手首検知器とアルゴリズムを使って患者の現時点におけるユーザー値、つまり、ストレス状態を計算する。そして、この現時点におけるユーザー値は、正常な心拍数条件下においてすでに記録されたユーザー値と比較される。理論的には、この比較が正常な心拍数変動からの偏差を示し、患者の心臓ストレス状態を表わす基準となる。2 個のユーザー値に大きな偏差があれば、
- 25

それは交感神経・副交感神経間の自律神経系バランスにおける大きな偏差を反映することになる。」との記載がある。

また上記の公報の第17頁第1行～第12行には、「例えば、時間ドメイン分析もしくは回数ドメイン分析は、研究者が心拍数変動を検討する際によく使用する二つの方法である。時間ドメイン分析では、グラフはR-R区間を特定時間内に発生する心拍数として典型的に表わしている。例としてECGモニタがあり、これは心拍数変動を記録して計算する。回数ドメイン分析では、フーリエ変換アルゴリズムは順次R-R区間を正弦波関数の合計として分解する。グラフはこのアルゴリズムの結果を典型的に表わし、異なる振動周波数での患者の心拍数変動の振幅を示している。回数ドメイン分析は、分光分析内のある周波数帯域が洞結節期間の自律神経系統と関連しているため、ある場合によっては非常に有利である。J トーマス・ピッガー他著「心筋梗塞後の心拍数変動と死亡率の回数ドメイン測定」循環 第85巻(1992) 164-171頁参照。」との記載がある。

同じく、公衆よりアクセス可能なインターネット上のホームページである<<http://kansai.anesth.or.jp/kako/JSAKansai02abs/4.html>>には、「ブトルファノール併用プロポフォール緩徐投与による麻酔導入・気管内挿管時の自律神経活動を心拍数変動解析装置 MCSA Medical Control 社の Anemon-I (R-R 間隔をフラクタル解析し、自律神経反応を数値化) を用いて評価した。」との記載がある。

これらの公知資料あるいは他の公知資料に基づき、主処理装置 1a-3b が心拍数変動解析を行って患者の交感神経亢進状態の遷移グラフ作成を行うように構成することが出来る。

25 [酸素療法の実施判断 (ステップ S 3)]

医療機関へ送られた上記のレポートには、図4の模式図に示す如くの各測定グラフが含まれており、図4において、T1及びT3は正常呼吸の区間、T2は睡眠呼吸障害の典型的な例としてのチェーンストークス呼吸症状が見られた

区間、aは呼吸気流レベルの遷移グラフ、bは上記した心拍数変動解析の手順にて検出された、被検患者の交感神経亢進の遷移を示すグラフである。

これらレポートの記載事項、及びその他の情報に基いて医療機関の医療従事者は、この被検患者に睡眠呼吸障害及び交感神経亢進が見られるかどうかを検討し、この検討結果に基づいて被検患者に対して酸素療法を実施するか否かを判断する。

上記の判断は例えば以下のように行われる。図4の例示において、まず、この患者の呼吸気流レベルaを見ると、T1なる期間内では定常的なレベルを維持していたものの(a1)、T2なる期間に入ると、レベルが低下している無呼吸の波形a2、a4と、レベルの暫増暫減を繰り返す波形a3、a5とが繰り返される異常呼吸の状態であることが知得出来る。なお、図4の如くのチェーンストークス呼吸症状以外の異常呼吸の波形も有りうる。

また、交感神経亢進の遷移グラフbを見ると、呼吸気流レベルが正常の領域a1に対応する領域b1では、予め定めた閾値b0を交感神経の亢進状態が下回るとともに、同じく呼吸気流レベルが無呼吸の領域a2、a4に対応する領域b2、b4では交感神経亢進が暫増して閾値b0を越え、呼吸気流レベルが暫増暫減を繰り返す領域a3、a5ではこの交感神経亢進がピークに達した後、暫減に転じていることを知る。更に呼吸気流レベルが異常呼吸の区間T2を脱して正常呼吸区間T3になると交感神経亢進も低下して閾値b0を下回る状態となる。

上記の如くの観察結果から、医療従事者は、(1)被検患者に睡眠呼吸障害が見られること、(2)この睡眠呼吸障害発生と同時に交感神経亢進が見られること、及び(3)睡眠呼吸障害発生中の呼吸気流の遷移にあわせて交感神経亢進の状態が遷移していることを知る。

これらのことより、医療従事者は、睡眠呼吸障害を原因として交感神経亢進が発現したことを確定的、自明的に知ることが出来、このことから、この睡眠呼吸障害及び交感神経亢進に対して酸素療法が有効であることとを確定的、自明的に知ることが出来るので、この患者に対する酸素療法実施の指示が確実に

行える。

〔酸素療法の実施（ステップS 4）〕

- 5 酸素療法の実施が決まると、医療従事者は、この患者に対する呼吸用酸素富化気体の酸素濃度、流量等の処方を書いた指示書を発行し、呼吸用気体供給装置 2a が患者宅など患者の下に設置されて酸素療法が実行される。

〔酸素療法の治療効果確認検査（ステップS 5）〕

- 10 酸素療法が開始されて一定期間が過ぎると、医療従事者はこの酸素療法の治療効果を確認すべく検査の実施を指示する。検査は、先に説明をした睡眠呼吸障害及び交感神経亢進の発現の検査（ステップS 2）と同じ手順、方法にて実行することが出来、再び図 4 図示の如くの項目を含んだレポートが作成される。医療従事者は、このレポートを見ることにより、酸素療法を実施して睡眠呼吸障害自身が改善されたか否かを確認出来るのはもとより、この睡眠呼吸障害を
15 原因とする交感神経亢進が改善されたか否かを直接確認することが出来る。即ち、酸素療法における治療目標項目の一つである交感神経亢進の改善をダイレクトに、且つ確実容易に確認出来るので、本実施例の治療システム 1a, 2a によれば医療に関わる業務の改善効果大である。

20 発明の効果

上述した如く、本発明は、例えば CHF（慢性心不全）患者中から酸素療法が有効な患者を確実に選択し、この選択した患者に実施した酸素療法の治療効果を確実に確認し、且つ、これらの作業を入院を行わずに自宅で簡潔な設備を用いて実行するための検査装置、治療システムを提供する。

請求の範囲

1. 睡眠呼吸障害を有する患者の中から酸素療法が有効な患者を選択するために用いる検査装置であって、睡眠時の被検患者の、(A) 呼吸気流の遷移、
5 及び(B) 交感神経の亢進状態の遷移を、共に表示又は印字する出力部を有する検査装置。
2. 被検患者の心電図を測定する手段を備え、測定された心電図波形を基に心拍数変動解析手法により交感神経の亢進状態を解析する解析手段を備えることを特徴とする請求項1記載の検査装置。
- 10 3. 被検患者の呼吸気流の有無及び又は強弱を検知するセンサを備え、無呼吸、呼吸状態を繰り返すチェンストークス呼吸症状における呼吸状態の遷移と、交感神経の異常亢進の遷移の同期を解析する解析手段を備えることを特徴とする請求項2記載の検査装置。
- 15 4. (1) 睡眠呼吸障害を有する患者の中から酸素療法が有効な患者を選択するため、及び／又は、前記酸素療法の治療効果を確認するために用いる検査装置と、(2) 前記酸素療法を実施するための呼吸用酸素富化気体の供給装置と、を有する治療システムであって、睡眠時の被検患者の、呼吸気流の遷移及び交感神経の亢進状態の遷移を、共に表示又は印字する出力部を前記検査装置に配設した治療システム。
- 20 5. 前記呼吸用酸素富化気体の供給装置は、前記呼吸用酸素富化気体の流量が前記検査装置の出力部が表示又は印字した結果に基づいて処方された量となるよう、所定の範囲内で調整可能に構成したことを特徴とする、請求項4に記載の治療システム。
- 25 6. 睡眠呼吸障害を有する患者の中から酸素療法が有効な患者を選択する方法であり、患者の呼吸気流及び交感神経の亢進状態を測定するステップを備え、測定された交感神経の状態が亢進状態であること、呼吸気流の遷移に併せて交感神経亢進状態の遷移があることを兼ね備えた患者を選択することを特徴とする酸素療法が有効な患者を選択する方法。

7. 該患者の呼吸気流を測定するステップが、無呼吸波形と呼吸波形が繰り返すチェーンストークス呼吸症状を検知することを特徴とする請求項6記載の酸素療法が有効な患者を選択する方法。
8. 該患者のチェーンストークス呼吸症状における呼吸波形の発生に併せて
5 交感神経亢進の発生があることを特徴とする請求項7記載の酸素療法が有効な患者を選択する方法。
9. 該交感神経の亢進状態を測定するステップが、患者の心電図波形の測定を備え、測定された心電図波形を基に心拍数変動解析手法により交感神経の亢進状態を解析することを特徴とする請求項6乃至8の何れかに記載の
10 酸素療法が有効な患者を選択する方法。
10. 睡眠呼吸障害を有する患者の中から酸素療法が有効な患者を選択する方法であり、患者の動脈血酸素飽和度を測定するステップ、患者の呼吸気流及び交感神経の亢進状態を測定するステップを備え、動脈血酸素飽和度が所定閾値以下であり且つ交感神経亢進状態であること、呼吸気流の遷移に併せて交感神経亢進状態の遷移があることを兼ね備えた患者を選択することを特徴とする酸素療法が有効な患者を選択する方法。
15
11. 睡眠呼吸障害を有する患者の呼吸気流及び交感神経の亢進状態を測定するステップを備え、交感神経の状態が亢進状態であること、呼吸気流の遷移に併せて交感神経亢進状態の遷移があることを兼ね備えた患者を選択し、かかる患者に対して酸素を投与することを特徴とする睡眠呼吸障害治療方法。
20
12. 該患者の呼吸気流が、無呼吸波形と呼吸波形が繰り返すチェーンストークス呼吸症状を呈し、チェーンストークス呼吸症状における呼吸波形の発生に併せて交感神経亢進の発生を認める患者に対して酸素を投与することを特徴とする請求項11記載の睡眠障害治療方法。
25
13. 睡眠呼吸障害を有する患者の動脈血酸素飽和度を測定するステップ、該患者の呼吸気流及び交感神経の亢進状態を測定するステップを備え、動脈血酸素飽和度が所定閾値以下であり且つ交感神経亢進状態であること、呼

吸気流の遷移に併せて交感神経亢進状態の遷移があることを兼ね備えた患者を選択し、かかる患者に対して酸素を投与することを特徴とする睡眠呼吸障害治療方法。

図 1

1a

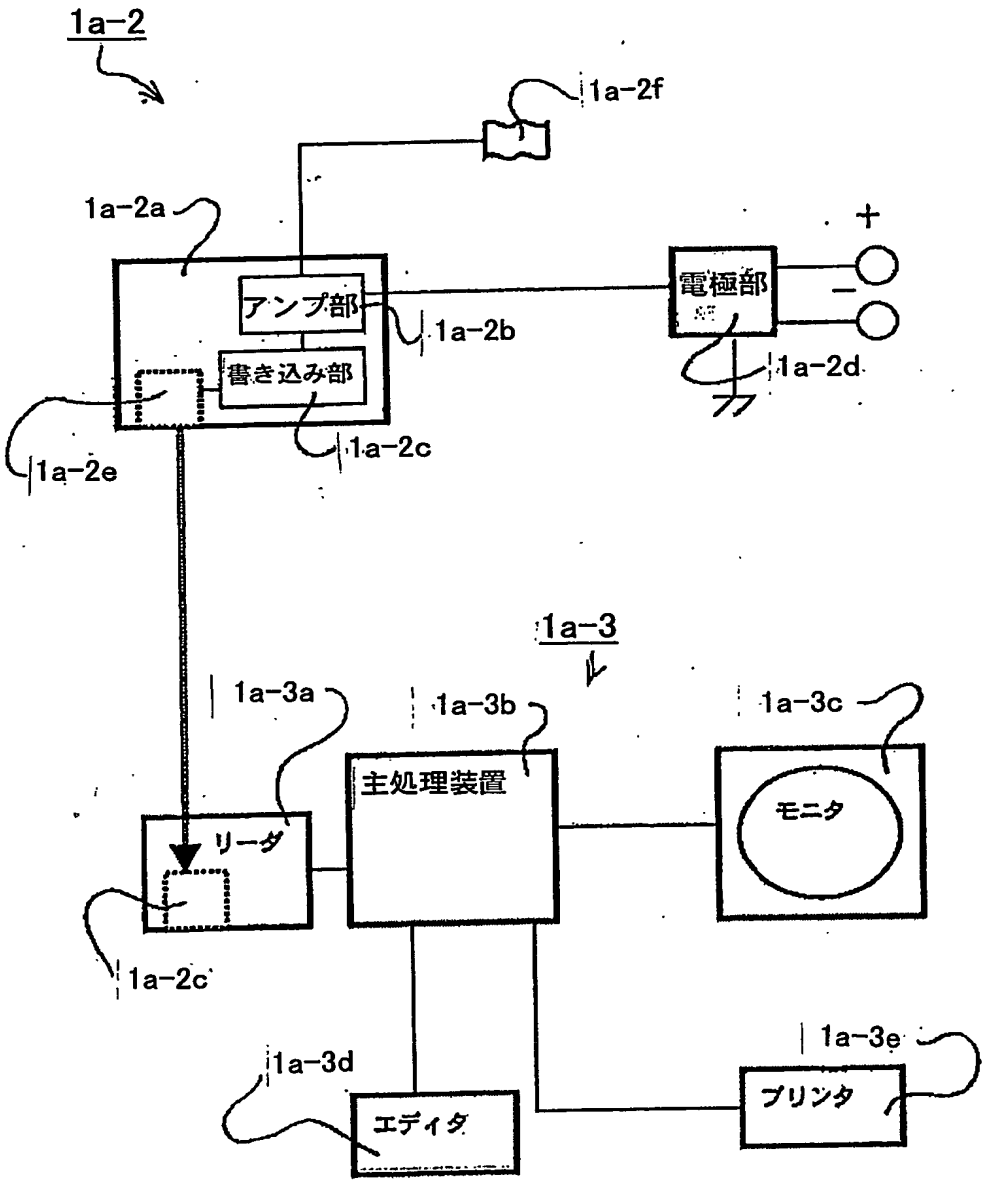


図 2

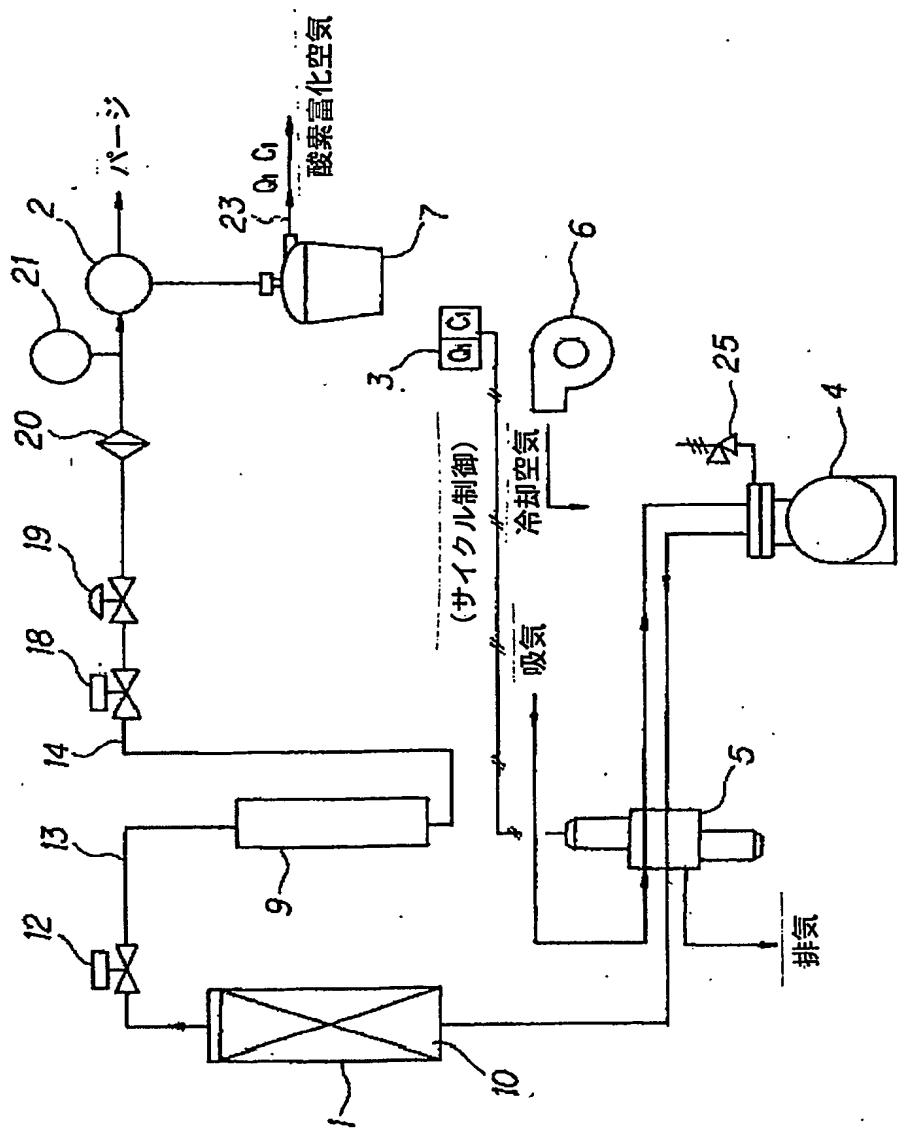


図 3

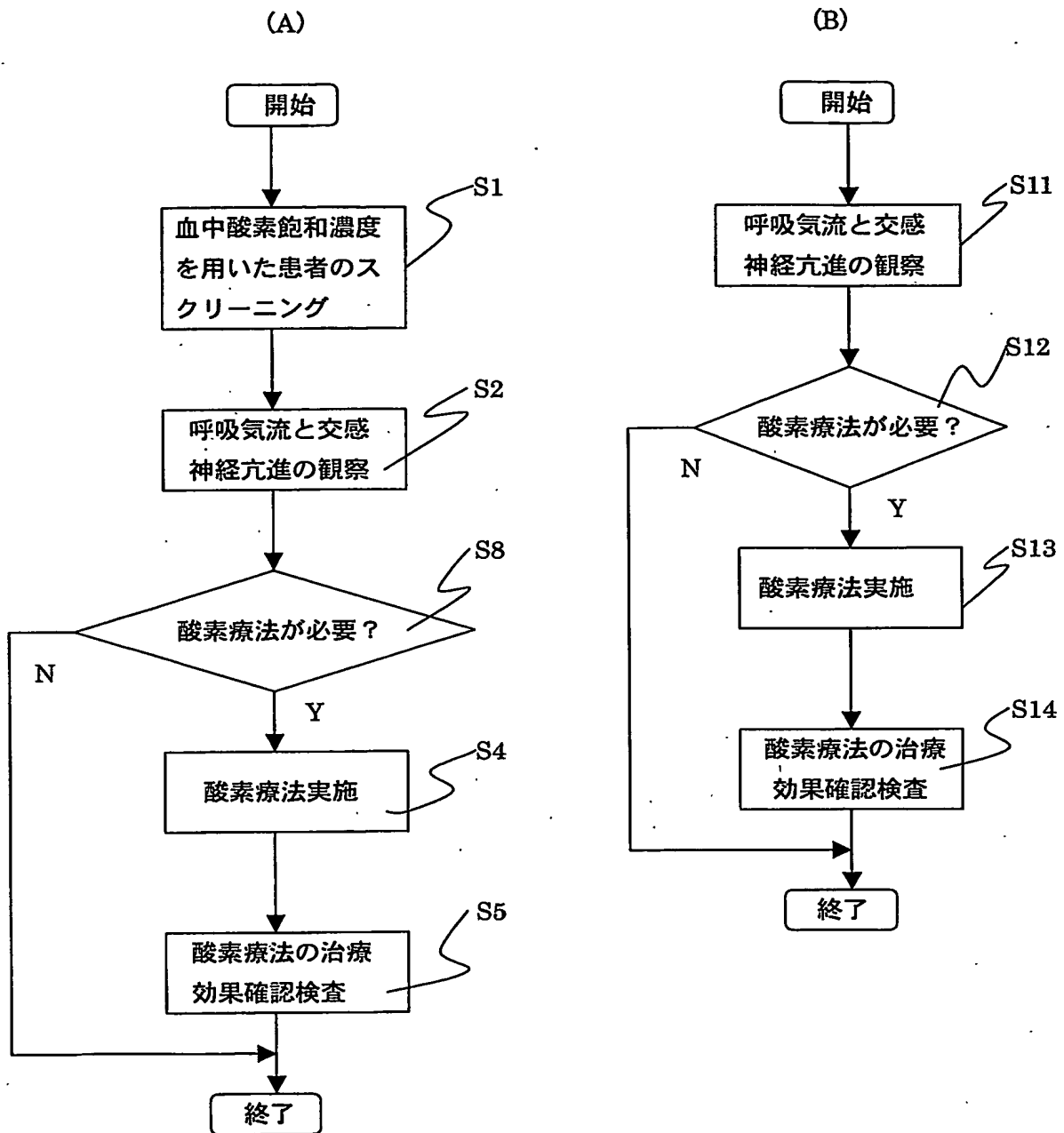
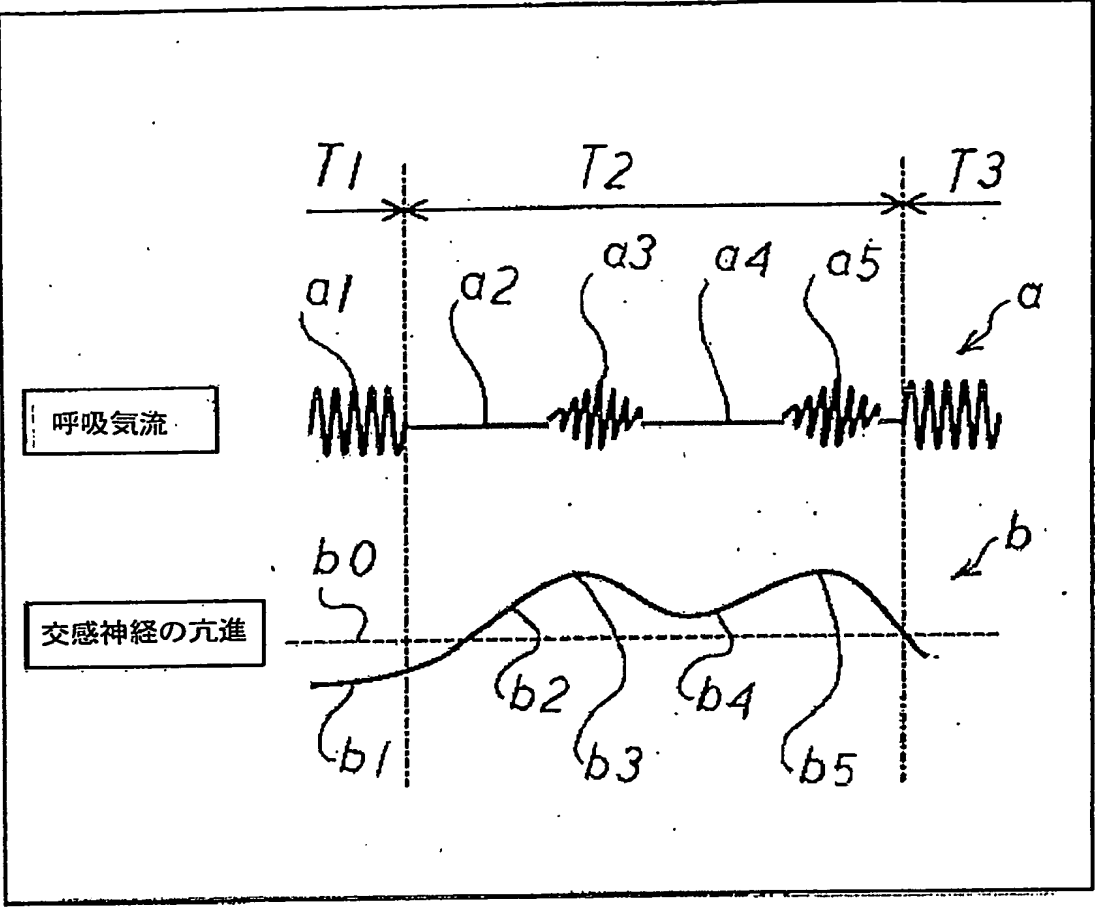


図 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004712

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61B5/08, 5/0468, A61M16/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61B5/08, 5/0468, A61M16/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JICST FILE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2003-559 A (Fukuda Denshi Co., Ltd.),	1, 4
Y	07 January, 2003 (07.01.03), Full text; all drawings (Family: none)	2
Y	Osamu TATEISHI, "Cheyne-Stokes Kokyu Gappeirei no Shinpaku Hendo", Japanese journal of electro cardiology, Vol.22, Supplement 1, 25 March, 2002 (25.03.02), pages 82 to 84	2



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone.

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

06 July, 2004 (06.07.04)

Date of mailing of the international search report

20 July, 2004 (20.07.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004712

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-505441 A (Sulzer Intermedics Inc.), 24 April, 2001 (24.04.01), Full text; all drawings & WO 98/25668 A1 & US 5749900 A & EP 944411 A1	1-5
A	JP 11-504840 A (MAP Medizintechnik fur Arzt und Patient GmbH.), 11 May, 1999 (11.05.99), Full text; all drawings & WO 97/14354 A1 & US 6120441 A1 & EP 858287 A1 & DE 19538473 A	1-5
A	JP 6-28653 B (Chesuto Kabushiki Kaisha), 20 April, 1994 (20.04.94), Full text; all drawings (Family: none)	1-5
P,X	JP 2004-159888 A (Teijin Ltd.), 10 June, 2004 (10.06.04), Full text; all drawings (Family: none)	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004712

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6-13

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions of claims 6-13 relate to a method including a step of measuring the respiratory airflow and sympathetic hypertonia of a patient or a step of measuring the arterial blood oxygen saturation of a patient. Therefore the method is the one for collecting data (Continued to extra sheet.)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004712

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

on a human body so as to detect a disease or recognize the health condition. That is, the method is substantially a diagnostic method practiced on a human body. Therefore, the inventions of claims 6-13 relate to "a diagnostic method practiced on a human body" prescribed in Section 42(3) of the Regulations under the Law Concerning International Applications, etc. Pursuant to the Patent Cooperation Treaty.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61B 5/08, 5/0468, A61M16/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61B 5/08, 5/0468, A61M16/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2004年
 日本国登録実用新案公報 1994-2004年
 日本国実用新案登録公報 1996-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 J I C S T 科学技術文献ファイル

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2003-559 A (フグダ電子株式会社) 2003. 01. 07全文, 全図 (ファミリーなし)	1, 4
Y		2
Y	立石修, チェーンストークス呼吸合併例の心拍変動, 心電図, Vol. 22, Supplement 1, 2002. 03. 25, P. 82-84	2

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06. 07. 2004

国際調査報告の発送日

20. 7. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

荒巻 慎哉

2W

8703

電話番号 03-3581-1101 内線 3290

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2001-505441 A (サザ- インターメディアクス インコーポレー ツド) 2001. 04. 24, 全文, 全図 & WO 98/256 68 A1 & US 5749900 A & EP 9444 11 A1	1-5
A	JP 11-504840 A (エムアール・メディカル・システム・インコーポ レーテッド・オブ・カリフォルニア・ステート・パテント・アンド・ リサーチ・カンパニー) 1999. 0 5. 11, 全文, 全図 & WO 97/14354 A1 & US 6120441 A1 & EP 858287 A1 & DE 19538473 A	1-5
A	JP 6-28653 B (チェスト株式会社) 1994. 04. 20, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-5
PX	JP 2004-159888 A (帝人株式会社) 2004. 06. 10, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-5

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 6-13 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

請求の範囲6-13は、患者の呼吸気流及び交感神経の亢進状態を測定するステップ、あるいは、患者の動脈血酸素飽和度を測定するステップを含む方法発明であるから、病気の発見・健康状態の認識等の医療目的で人間の身体に関する資料を収集する方法に該当するので、実質的に人間を診断する方法であると認められる。したがって、この国際出願の請求の範囲6-13は特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律施行規則第42条第3号に規定された「人の身体の診断方法」に該当する。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。